Aus der Universitätskinderklinik Basel – Direktor: Prof. A. Hottinger
Arbeit unter Leitung von PD Dr. M. Vest

Beitrag zur Leberfunktionsprüfung durch Antifebrinbelastung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von
MARCEL MATTHEY
von Brig (Wallis)

1962

1963
Druck von Schwabe & Co.
Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor A. Hottinger
Tag der Promotion: 26. November 1962

Sonderabdruck aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
94. Jahrgang 1964

R. GEN.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Unsere Kenntnisse über den Bilirubinstoffwechsel sind in den letzten Jahren beträchtlich erweitert worden. Von Bedeutung ist vor allem die Feststellung, daß Bilirubin in der Leber mit Glukuronsäure gekoppelt wird und zur Hauptsache als Bilirubindiglukuronid in der Galle ausgeschieden wird [1–5]. Das indirekt reagierende Bilirubin ist dabei identisch mit dem freien, nicht-konjugierten Bilirubin, während das direkt reagierende im wesentlichen dem Bilirubinglukuronid entspricht.

Das Bilirubin wird damit in eine ausscheidungsfähige Verbindung übergeführt wie viele andere körpereigene oder -fremde Stoffe, z. B. Steroide, Phenole, Kampher, Salicylate usw. Ort und Mechanismus der Glukuronidbildung wurde von verschiedenen Untersuchern aufgeklärt [6–15]. Sie erfolgt vorwiegend in der Leber, kann aber auch im Nierengewebe und in der Darmmucosa vor sich gehen. Das Überträgerferment, das die Glukuronsäure auf die Akzeptorsubstanz (z. B. Bilirubin) überträgt, die Glukuronyltransferase, ist in den Mikrosomen der Zellen lokalisiert. *Dutton* und *Storey* [12–15] haben nachgewiesen, daß die Glukuronsäure dazu in einer «aktivierten» Form, als Uridindiphosphatglukuronsäure (UDPGA), vorliegen muß. UDPGA entsteht enzymatisch durch Oxydation von Uridindiphosphatglukose (UDPG).

Für die Untersuchung von Störungen des Bilirubinstoffwechsels wäre eine Methode von Wichtigkeit, die es erlauben würde, in vivo die Glukuronidbildungsfähigkeit der Leber zu untersuchen. Da es technisch

schwierig ist, Substanzen, die mit der Galle ausgeschieden werden, in ihrer Ausscheidung quantitativ zu verfolgen, eignet sich für solche Untersuchungen besser eine Substanz, die zwar in der Leber mit Glukuronsäure gekoppelt, dann aber von den Nieren ausgeschieden wird und deshalb im Urin quantitativ erfaßt werden kann. Solche Untersuchungen wurden z. B. unter Verwendung von Acetanilid bzw. seines Oxydationsproduktes N-Acetyl-p-aminophenol durchgeführt und haben Anhaltspunkte dafür ergeben, daß der Neugeborenenicterus auf einer Konjugationsschwäche der Leber beruht (*Vest* [17, 18, 19]).

Es erschien uns von Interesse, die Glukuronidbildungsfähigkeit der Leber mit einer solchen Belastungsprobe bei verschiedenen Leberaffektionen des Kindesalters zu prüfen. Dabei wurden nicht nur die prozentuale Ausscheidung der verabreichten Menge Acetanilid bzw. N-Acetyl-p-Aminophenol im Urin, sondern auch das Verhalten der verabreichten Testsubstanz und ihrer Stoffwechselprodukte im Serum verfolgt.

Methode

Der Methode liegen die von *Brodie* und *Axelrod* gemachten Untersuchungen [20] über Acetanilid und seine Abbauprodukte Anilin, N-Acetyl-p-aminophenol und p-Aminophenol in konjugierter Form mit geringen Modifikationen (*Vest* [17, 18]) zugrunde. Acetanilid wird nach peroraler Verabreichung rasch und praktisch vollständig resorbiert, in der Leber größtenteils zu N-Acetyl-p-aminophenol oxydiert und dieses dann an der Hydroxylgruppe mit Glukuronsäure gekoppelt. Ein geringer Teil Acetanilid wird deacetyliert und in Anilin übergeführt. Nur ca. 4% erscheinen im Urin als freies N-Acetyl-p-aminophenol, ca. 80% als Konjugat mit Glukuronsäure und Sulfat.

Den Versuchspersonen wurden 10 oder 20 mg/kg Antifebrin, einigen eine äquimolare Menge (22,5 mg) N-Acetyl-p-amino-

phenol (NAPA) pro kg morgens nüchtern mit etwas Tee oder Wasser verabreicht. Nach 1, 2, 4, 7 und 9 Std., bei Säuglingen eventuell auch nach 15 und 24 Std. wurde Blut zur Bestimmung entnommen und mittels saurer Hydrolyse die Konzentration des total konjugierten p-Aminophenols (das sich aus acetyliertem und an der Hydroxylgruppe konjugiertem p-Aminophenol zusammensetzt) sowie des NAPA im Serum bestimmt. Durch Subtraktion des letzteren vom total konjugierten p-Aminophenol kann die Konzentration des an der Hydroxylgruppe konjugierten NAPA im Serum ermittelt werden. Der Anteil des mit Glukuronsäure konjugierten p-Aminophenols wurde bei einzelnen Fällen auch durch Hydrolyse mit β-Glukuronidase bestimmt [21]. Diese Methode ist für die Bestimmung des an Glukuronsäure gekoppelten Anteils des NAPA weitgehend spezifisch. Unterschiede, die sich bei Bestimmung des hydroxy-konjugierten p-Aminophenols zwischen saurer Hydrolyse und β-Glukuronidase-Spaltung ergeben, weisen auf das Vorhandensein anderer Konjugate als Glukuronide hin. Nach den Untersuchungen von *Brodie* und *Axelrod* [20] handelt es sich dabei um Veresterung mit Sulfat. Nach früheren Untersuchungen [21] scheint p-Aminophenol im Serum nur als Glukuronid vorzuliegen, während im Urin ein Teil an der Hydroxylgruppe mit Sulfat, ein anderer mit Glukuronsäure verestert ist. Es ist anzunehmen, daß bei der Ausscheidung in der Niere ein Teil der Glukuronidreste gegen Sulfat ausgetauscht wird.

Die gleichen Stoffwechsel- und Konjugationsprodukte wurden im Urin bestimmt.

Es wurde zu diesem Zweck der 24-Std.-Urin, meist in zwei 12-Std.-Perioden, gesammelt, bei Säuglingen dazu noch der 24–48-Std.-Urin. Wurde bei den Versuchspersonen das mit Glukuronsäure konjugierte NAPA auch mit β-Glukuronidase bestimmt, so konnte ermittelt werden, wieviel Acetanilid als p-Aminophenol-Sulfat und wieviel als -Glukuronid ausgeschieden wurde.

Fälle. – Untersucht wurden Säuglinge im Alter von 16 Tagen bis zu 1 Jahr und Kinder im Alter von 3–15 Jahren nach folgenden Gruppen:

A. Vergleichsgruppe mit normalen Leberfunktionen,
B. Gruppe der Hepatitisfälle,
C. Gruppe der Icterusfälle bei Säuglingen,
D. Gruppe der Vergiftungsfälle,
E. Gruppe von Hepatopathiefällen verschiedener Genese.

Nähere Angaben sind aus Tab. 1 ersichtlich.

Tabelle 1

Gruppe	Anzahl Fälle	Name	Alter	Substanz und Dosierung (mg/kg)	
A	10	H. P.	8½ J.	Acetanilid	20
		K. R.	14 J.	Acetanilid	20
		B. H.	10 J.	Acetanilid	20
		S. W.	8 J.	Acetanilid	20
		W. E.	5 J.	Acetanilid	20
		H. P.	14¼ J.	Acetanilid	20
		W. H.	7 J.	Acetanilid	20
		W. F.	3 W.	NAPA	10
		O. F.	11 J.	Acetanilid	20
		G. G.	14 J.	NAPA	22,5
B	5	S. N.	10 J.	Acetanilid	20
		S. A.	10 J.	Acetanilid	20
		F. R.	3½ J.	Acetanilid	20
		B. P.	13 J.	NAPA	22,5
		H. Ch.	12 J.	Acetanilid	20
C	4	Z. M.	16 Tg.	NAPA	22,5
		B. D.	16 Tg.	NAPA	22,5
		T. R.	4 W.	Acetanilid	10
		S. H.	1 J.	Acetanilid	10
D	3	S. P.	14 J.	Acetanilid	20
		M. L.	5 J.	Acetanilid	20
		L. D.	3½ J.	Acetanilid	20
E	4	H. Ch.	3½ J.	NAPA	22,5
		W. K.	8¼ J.	Acetanilid	20
		M. H.	6 J.	NAPA	22,5
		B. P.	13 J.	NAPA	22,5

Ergebnisse

A. In Abb. 1 ist das Verhalten der verschiedenen p-Aminophenol-Fraktionen im Serum nach einer Dosis von 20 mg/kg Acetanilid bei 3 *gesunden Kindern* im Alter von 8–14 Jahren wiedergegeben. Die Hydroxylation des Acetanilids in para-Stellung geht rasch vor sich. Bereits nach 1 Std. finden sich beträchtliche Mengen NAPA im Blut. Nach 2 Std. erreicht die Konzentration von NAPA ihr Maximum, um dann rasch

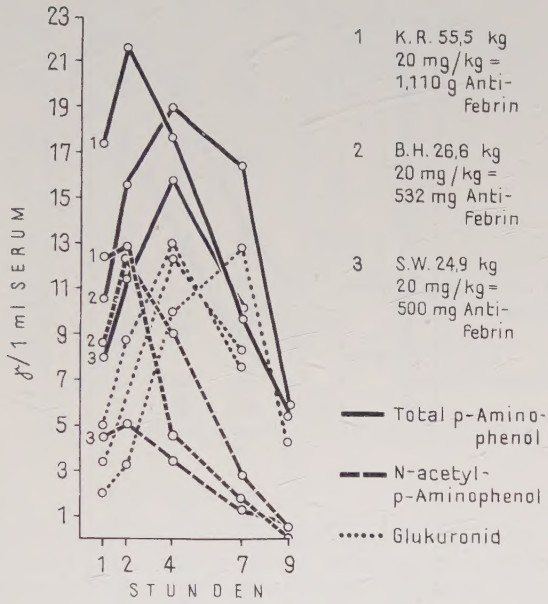

Abb. 1. Verhalten des totalen p-Aminophenols, des freien NAPA und des p-Aminophenol-Glukuronids im Serum bei 3 gesunden Kindern im Alter von 8–14 Jahren nach oraler Gabe von 20 mg Acetanilid pro kg Körpergewicht. Die Konzentration ist in γ pro ml Serum angegeben.

abzusinken. Nach 4 Std. liegt die Serumkonzentration schon unter dem 1-Std.-Wert. Die Koppelung mit Glukuronsäure folgt der Hydroxylierung. Nach 1 Std. liegt die NAPA-Glukuronid-Konzentration zwischen 2 und 5 γ/cm^3. Der Maximalwert von ca. 13 γ/cm^3 wird bei zwei Fällen nach 4, bei einem Fall erst nach 7 Std. erreicht. Offenbar wird das Konjugat dann rasch eliminiert, denn die NAPA-Glukuronid-Konzentration fällt nach dem Kulminationspunkt rasch ab. Das Verhalten des totalen p-Aminophenols ergibt sich aus der Summation der beiden Einzelkomponenten.

In Tab. 2 ist bei den gleichen Kindern die Ausscheidung von konjugiertem p-Aminophenol und NAPA im

Tabelle 2

Patient Alter	Gewicht (kg)	Acetat-anilid-dosis (mg)	Totales konjugiertes p-Aminophenol						Konjugiertes N-Acetyl-p-aminophenol					
			I		II		I + II		I		II		I + II	
			mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%
S. W. 8 Jahre	24,9	500	313,2	62,2	40	8	353,2	70,6	21,03	6,7	2,89	7,2	23,92	13,9
B. H. 10 Jahre	26,6	352	354,2	66,2	47,1	8,9	401,3	75,5	19,4	3,7	0,7	0,13	10,1	3,83
K. V. R. 14 Jahre	55,5	1110	772	69,5	94,5	8,5	866,5	78	22,6	2,1	3,57	0,32	26,17	2,42

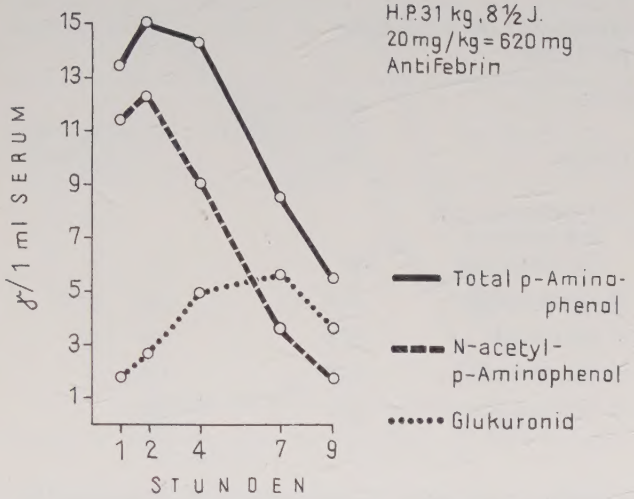

Abb. 2. Verhalten des totalen p-Aminophenols, des NAPA und des p-Aminophenol-Glukuronids im Serum bei einem gesunden ½8jährigen Kind. Die Glukuronidkonzentration ist niedriger als in Abb. 1, darf aber ebenfalls noch als normal betrachtet werden.

Urin in mg und in Prozent der verabreichten Dosis Acetanilid aufgeführt. Dabei sind die Werte für die erste 12-Std.-Periode (I) und die zweite 12-Std.-Periode (II) nach oraler Gabe der Testsubstanz sowie die Summe dieser Sammelperioden (I + II) getrennt aufgeführt.Es ist ersichtlich, daß in den ersten 12 Std. 62–69%, in den zweiten 12 Std. nur noch 8–9% der gegebenen Dosis in Form von konjugiertem p-Aminophenol ausgeschieden werden, während die entsprechenden Zahlen für NAPA 2–6% in der ersten und 0,1–7% in der zweiten Sammelperiode betragen.

Nicht bei allen gesunden Kindern steigt die Konzentration von NAPA-Glukuronid so hoch wie in den Beispielen der Abb. 1. Ein Verlauf wie in Abb. 2, bei dem der Gehalt knapp 6 γ pro cm^3 Serum erreicht, darf ebenfalls noch als normal betrachtet werden. Wie aus Tab. 3 ersichtlich, betrug die durchschnittliche Aus-

Tabelle 3 Durchschnitts-Ausscheidungswerte von p-Aminophenol im Urin, ausgedrückt in % der verabreichten Dosis pro 24 Std.

Gruppe	Totales konjugiertes p-Aminophenol	Freies N-Acetyl-p-Aminophenol
A. Vergleichsgruppe mit normaler Leberfunktion	80	4
B. Hepatitisfälle	51,6	3,2
C. Icterusfälle	58,6	3,6
D. Vergiftungsfälle	44,4	1,6
E. Hepatopathien	64	2,7

scheidung an total konjugiertem p-Aminophenol bei den gesunden Kindern innert 24 Std. 80% der verabreichten Dosis, wovon 4% als freies NAPA.

B. In der zweiten Gruppe wurden Kinder untersucht, welche an *Hepatitis epidemica* erkrankt waren.

In Abb. 3a ist als Beispiel der Verlauf bei einem 3½jährigen Mädchen mit Hepatitis dargestellt. Auffallend sind die hohen Konzentrationen und der langsame Abfall des totalen p-Aminophenols und des NAPA im Serum sowie die sehr niedere Konzentration des hydroxy-konjugierten p-Aminophenol-Glukuronids. Die im Urin ausgeschiedene Menge von totalem konjugiertem p-Aminophenol betrug nur 42,3%. Der Versuch wurde 5 Wochen später, nach klinischer Abheilung der Hepatitis, wiederholt. Dabei zeigte sich ein ganz anderes Verhalten der p-Aminophenol-Konzentration im Serum, wie aus dem Kurvenverlauf abzulesen ist (Abb. 3b). Der konjugierte Anteil von p-Aminophenol ergab beim 2. Versuch eine viel höhere Konzentration. Die im Urin ausgeschiedene Menge von totalem konjugiertem p-Aminophenol stieg auf 63,5%.

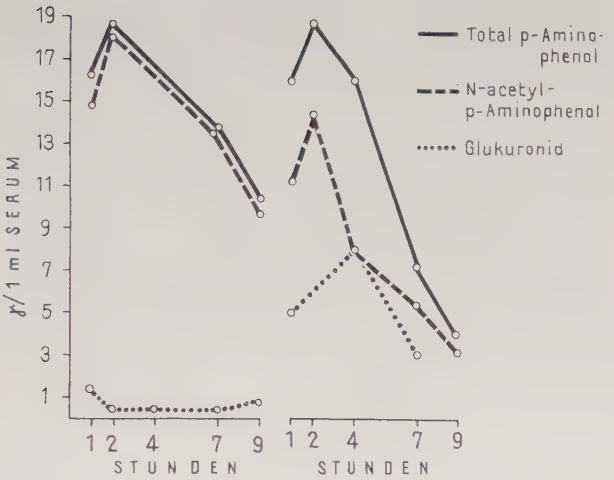

Abb. 3. – a) Verhalten des totalen p-Aminophenols, des NAPA und des p-Aminophenol-Glukuronids im Serum auf der Höhe einer Hepatitis epidemica. – b) Dasselbe nach klinischer Abheilung, 5 Wochen später. Der Anstieg des p-Aminophenol-Glukuronids ist deutlich sichtbar.

Gleiche Feststellungen sind bei anderen Hepatitisfällen gemacht worden. Neben dem verzögerten Abfall von totalem konjugiertem p-Aminophenol und NAPA im Serum auf der Höhe der Erkrankung fand sich manchmal auch ein verlangsamter Anstieg, so daß nicht nur die Glukuronidbildung, sondern auch die Hydroxylierung des Acetanilids zu NAPA verzögert abläuft. Im Urin wurde in dieser Gruppe im Durchschnitt innert 24 Std. nur 51,6% der verabreichten Menge Acetanilid ausgeschieden. Der Anteil des freien NAPA betrug 3,2% (s. Tab. 3).

C. In der dritten Gruppe wurden 3 Säuglinge im Alter von 2–4 Wochen, die einen starken *Neugeborenenicterus* hatten, sowie ein 1jähriges Kind mit *hämolytischem Icterus* bei Sepsis untersucht. Wie aus Abb. 4 hervorgeht, befinden sich nach Verabreichung von

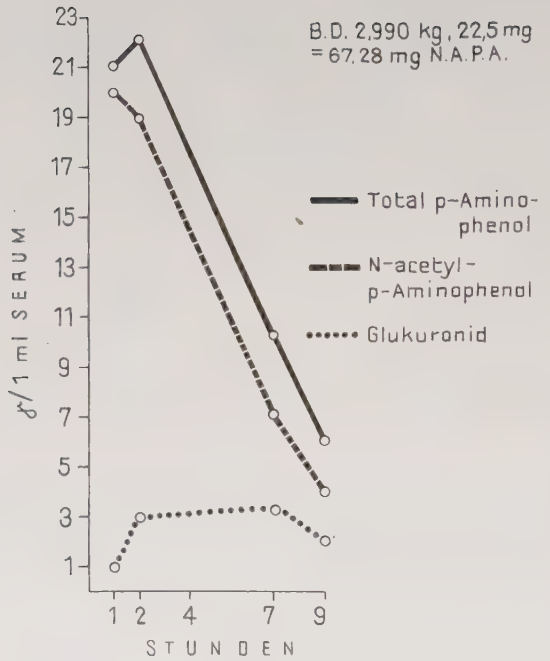

Abb. 4. Verhalten der verschiedenen p-Aminophenol-Derivate nach oraler Gabe von 22,5 mg NAPA pro kg Körpergewicht bei einem 16 Tage alten Säugling. Da NAPA im Gegensatz zu Acetanilid schon in para-Stellung hydroxyliert ist, wird der Gipfel von freiem NAPA schon nach 1 Std. erreicht. Die Glukuronidkonzentration ist niedrig, und die Bildung relativ langsam im Vergleich zu größeren Kindern.

NAPA schon rasch beträchtliche Mengen desselben im Serum, da hier, im Gegensatz zu Acetanilid, die Hydroxylgruppe in p-Stellung schon vorhanden ist. 2 Std. nach Verabreichung von NAPA beginnt die Konzentration im Serum abzunehmen. Sie beträgt nach 9½ Std. noch 4 γ/ml. Auffallend sind die niederen Werte des konjugierten p-Aminophenols. Die Kurve verläuft flach, und die Glukuronidkonzentration steigt nicht über 3,5 γ/ml Serum.

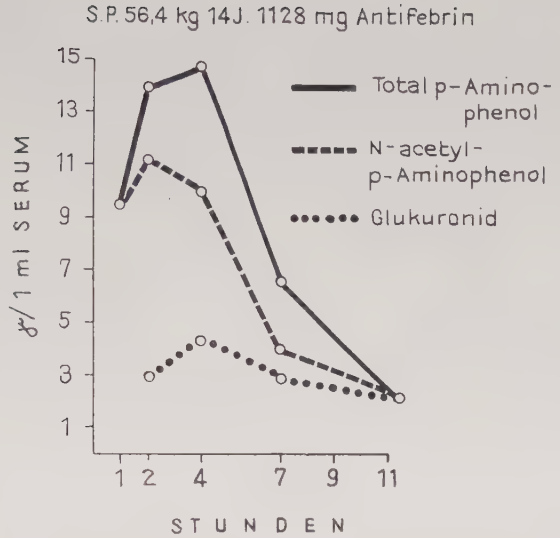

Abb. 5. Beispiel einer Beeinträchtigung der Konjugation und Glukuronidbildung bei einem 14jährigen Kind nach Vergiftung mit Doriden. Die Glukuronidkonzentration bleibt niedrig, die Bildung folgt verzögert und die Ausscheidung aus dem Serum geschieht verlangsamt.

Die Ausscheidung von totalem konjugiertem p-Aminophenol im 24-Std.-Urin beträgt 66%. Dieser Säugling hatte einen Icterus neonatorum mit einem Bilirubin von 21,9 mg% am 6. Lebenstag.

Die 3 übrigen hier eingeordneten Fälle zeigten ein sehr ähnliches Verhalten. Insbesondere verlief die Konjugation an der Hydroxylgruppe langsam. Die durchschnittliche 24-Std.-Urin-Ausscheidung betrug 58,6%, wovon 3,6% in Form von freiem NAPA. (s. Tab. 3). In den Fällen D. B. und Z. M. wurde im Urin der Anteil des mit Sulfat gekoppelten Teils bestimmt. Er betrug 77% und 56%, während auf Glukuronid nur 18 bzw. 35% fielen.

D. In der vierten Gruppe wurden 3 Kinder mit *akuten Vergiftungssymptomen* untersucht (Doriden,

Optalidon, Puran). Die in 24 Std. ausgeschiedenen Mengen von totalem konjugiertem p-Aminophenol im Urin betrugen 40,5%, 32,6% bzw. 60,4%, waren also gegenüber Gesunden deutlich vermindert (vgl. Tab. 3). Die Glukuronidkonzentration im Serum verlief flach als Ausdruck der verminderten Glukuronidbildung. Ein Beispiel ist in Abb. 5 wiedergegeben.

E. In einer fünften und letzten Gruppe wurde die Acetanilidbelastung bei *Leberaffektionen verschiedener Genese* ausgeführt. Darunter befindet sich eine Cirrhose, ein 8jähriger Patient mit chronischem Ascaridenbefall, Hepatomegalie und zeitweise acholischen Stühlen sowie pathologischem Bromsulfaleintest, ein 13jähriger Knabe mit kurzdauernder Hepatomegalie, Verschlußicterus, pathologischen Flocculationsproben, SGOT 82 E, bei Lambliasis und Hepatitis vor 3 Jahren, sowie ein 6jähriger Knabe mit geringer Lebervergrößerung, leicht pathologischen Flocculationstesten und zeitweise acholischen Stühlen in der Anamnese.

In Abb. 6 ist der Verlauf des Tests bei dem 3½jährigen Patienten mit *Lebercirrhose* dargestellt. Die Bestimmung mittels β-Glukuronidase zeigt, daß im Blut als Konjugat lediglich Glukuronid vorliegt, d. h. es besteht kein Unterschied im Gehalt von totalem konjugiertem p-Aminophenol zwischen saurer und β-Glukuronidase-Hydrolyse. Auffallend sind hier die hohen Konzentrationen von totalem konjugiertem p-Aminophenol und freiem NAPA im Serum zu Beginn des Tests.

Die Konjugation an der Hydroxylgruppe verläuft deutlich verzögert, wie sich aus dem noch relativ hohen Glukuronidwert 9 Std. nach NAPA-Verabreichung ergibt. Innert 24 Std. werden im Urin 60,5% als konjugiertes p-Aminophenol, 1,8% als NAPA ausgeschieden. Von der ausgeschiedenen Menge fallen 54% auf Glukuronid, 43% auf Sulfatkonjugate, 3% auf freies NAPA. Auch bei den anderen Patienten dieser

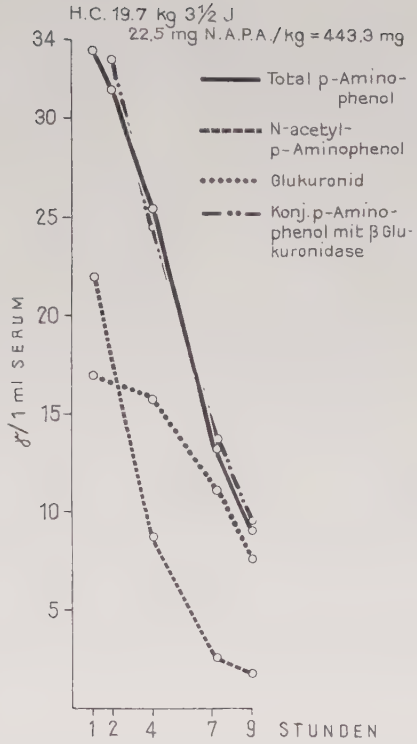

Abb. 6. Verlauf des Belastungstests mit NAPA bei einem Kind mit Lebercirrhose wahrscheinlich posthepatitischer Genese. Säurehydrolyse und Hydrolyse mit β-Glukuronidase ergeben praktisch die gleichen Werte für totales p-Aminophenol, d. h. das p-Aminophenol ist im wesentlichen nur mit Glukuronid an der Hydroxylgruppe konjugiert und nicht auch mit Sulfat. Die Glukuronidbildung setzt zwar prompt ein, scheint aber verzögert zu verlaufen, da nach 9 Std. noch ein hoher Wert im Serum vorhanden ist.

Gruppe fand sich durchwegs eine verminderte 24-Std.-Ausscheidung als Zeichen der gestörten Konjugation (vgl. Tab. 3).

Diskussion

In der vorliegenden Arbeit ist die Leber bei verschiedenen Affektionen durch Acetanilidbelastung auf ihre Konjugationsfähigkeit mit Glukuronsäure und Schwefelsäure geprüft worden.

Betrachtet man das totale konjugierte p-Aminophenol im Serum nach Verabreichung von Acetanilid bei ungeschädigter Leber, so kann festgestellt werden, daß bei größeren Kindern nach 2–4 Std. die maximale Konzentration erreicht wird. Die Konzentrationswerte schwanken im allgemeinen zwischen 10 und 15 γ pro ml Serum. Nach Erreichung des Gipfelpunktes sinkt die Serumkonzentration ziemlich steil ab, so daß Konzentrationsbestimmungen nach 7 und 9 Std. nur noch einen Wert von 4–5 γ/ml ergeben. Verfolgt man den Verlauf des freien NAPA, so steigt dieses rasch an, erreicht bereits nach 2 Std. Maximalwerte und fällt ebenso rasch wieder ab. Aber bereits in der ersten Stunde ist hydroxy-konjugiertes Aminophenol im Serum vorhanden; es erreicht seinen Höchstwert gegenüber dem freien Aminophenol verzögert. Entsprechend dem Verhalten im Serum wird in der ersten 12-Std.-Urinportion quantitativ am meisten Aminophenol wieder ausgeschieden. Normalerweise werden in 24 Std. ca. 80% und mehr Acetanilid im Urin wiedergefunden.

Daß diese Leberfunktion bei Hepatitis geschädigt ist, kann aus dem Kurvenverlauf im Serum und aus der verminderten Ausscheidung im Urin festgestellt werden. Die Serumwerte von konjugiertem p-Aminophenol erreichen zeitlich verspätet ihr Maximum, und die prozentuale Ausscheidung in der ersten und zweiten Urinportion ist dementsprechend vermindert. Auffallend ist der Verlauf des Glukuronids im Serum, welches bei Hepatitis oft auf ungewöhnlich tiefe Werte absinkt und für eine schwere Störung des Fermentsystems in den geschädigten Leberzellen spricht [vgl. 21]. Dies bestätigt und präzisiert früher erhaltene Resultate verschiedener Autoren [22–26] mit anderen Methoden.

Die Untersuchungen bei Säuglingen zeigen ein ähnliches Verhalten wie die bei Neugeborenen erhobenen Befunde, wonach die Konjugation von Acetanilid mit Glukuronsäure und zum Teil auch die Oxydation von Acetanilid zu NAPA verzögert vor sich geht [6, 7, 8]. Sie ergaben auch, daß im Alter von 4 Wochen die Aktivität der Glukuronyltransferase immer noch vermindert ist. Das Überwiegen des an Sulfat gebundenen Anteils von p-Aminophenol im Urin über den mit Glukuronsäure gekoppelten macht es wahrscheinlich, daß ersterer Mechanismus wenigstens teilweise für die ungenügende Glukuronidbildung einspringt. Trotzdem verläuft die Elimination der Testsubstanz deutlich verzögert. Ungenügende Glukuronidbildung und verminderte 24-Std.-Ausscheidung von p-Aminophenol zeigten Kinder, bei denen die Leber durch Überdosierung von Medikamenten (Doriden, Optalidon) und anderer exogener Giftstoffe (Puran) bereits belastet war. Die Konjugationsfähigkeit ist dadurch offenbar eingeschränkt bzw. es besteht eine Kompetition um die vorhandene UDPGA.

Aus den Beispielen von Hepatopathien verschiedener Genese, bei denen das p-Aminophenol-Glukuronid meist direkt, mittels β-Glukuronidase-Hydrolyse, bestimmt wurde, geht hervor, daß die Glukuronidsynthese auch in diesen Fällen gestört ist. Dafür sprechen die hohen Serumkonzentrationen von Acetanilid und dessen verzögerte Elimination im Urin. Der als Glukuronid erfaßte Anteil des p-Aminophenols liegt mit Werten von 28%, 28,3%, 22,3% und 19,7% unter dem mit Sulfat gekoppelten Aminophenol, dessen Wert bei 36%, 37,39%, 33% und 34% liegt; mit anderen Worten scheint bei sicherem Leberzellschaden der Sulfat-Entgiftungsmechanismus zu überwiegen. Die Entgiftung durch Bindung an Schwefelsäure stellt ja einen Parallelweg zur Bindung an Glukuronsäure dar [27]. Das Mengenverhältnis zwischen der als Glukuronid und der als Schwefelsäureester ausgeschiedenen

Menge wird dabei vor allem durch die Funktionstüchtigkeit der Leberzelle und durch die Menge des der Leber zur Verfügung stehenden Sulfats bestimmt [28].

Zusammenfassung. Nach einer kurzen Übersicht über die neueren Ergebnisse auf dem Gebiet des Gallenfarbstoffwechsels wird die Methodik zur Prüfung der Konjugations- und Ausscheidungsfähigkeit der Leber durch Acetanilidbelastung besprochen und an Hand von Kurven an einer Vergleichsgruppe mit normalen Leberfunktionen, bei Hepatitis, Icterus bei Säuglingen und Vergiftungsfällen und Hepatopathien erläutert. Es ergab sich, daß bei funktionstüchtiger Leber bis 85% totales konjugiertes p-Aminophenol und 4–6% freies N-Acetyl-p-aminophenol im Urin ausgeschieden werden. Im Serum finden sich bereits nach 1 Std. beträchtliche Mengen von konjugiertem Aminophenol als Glukuronid. Bei geschädigter Leber und bei Icterus ist das im Urin ausgeschiedene Aminophenol auf ca. 50% reduziert, und die Glukuronidbildungsfähigkeit ist deutlich eingeschränkt, was durch den flachen Kurvenverlauf im Serum zum Ausdruck kommt. Die Konjugation mit Sulfat überwiegt unter diesen Umständen oft. Die Ergebnisse zeigen demnach, daß beim Säuglingsicterus die Glukuronidbildung infolge «Unreife» der Leber verlangsamt ist und daß bei einem Leberzellschaden das Glukuronidbildungsvermögen der Leber offenbar durch Alteration des Fermentsystems vorübergehend gestört wird.

Summary. After a short survey of recent results in the field of bile pigment metabolism, a method of studying the conjugation capacity of the liver by means of acetanilid loading is described. Conditions in hepatits, infantile jaundice, intoxication due to various drugs, and other hepatopathies of varying aetiology are then compared with those in the normally func-

tioning liver. In normal subjects, an average of up to 85% of a given dose of acetanilid is excreted in the 24-hour urine as total conjugated p-aminophenol, and 4–6% as free N-acetyl-p-aminophenol. After as little as one hour, considerable quantities of conjugated p-aminophenol are found in serum in the form of N-acetyl-p-aminophenol-glucuronide. In liver cell damage and in neonatal jaundice, the urinary excretion is reduced to about 50% and capacity to form p-aminophenol-glucuronides noticeably impaired, as is reflected in the flat serum curve. Conjugation with sulphate often preponderates under these circumstances. The findings suggest that the capacity to form glucuronides is retarded in neonatal jaundice owing to the "immaturity" of the liver, and is also temporarily impaired in liver cell damage, apparently owing to a disturbance of the enzyme system.

1. *Billing B. H., Cole P. G.* und *Lathe G. H.:* Biochem. J. **65,** 774 (1957). – 2. *Schmid R.:* Science **124,** 76 (1956). – 3. *Schmid R.:* Helv. med. Acta **24,** 273 (1957). – 4. *Schmid R., Hammaker L.* und *Axelrod J.:* Arch. Biochem. Biophys. **70,** 285 (1957). – 5. *Talafant E.:* Nature (Lond.) **178,** 312 (1956). – 6. *King* u. Mitarb.: J. biol. Chem. **185,** 491 (1950); **202,** 865 (1953); **203,** 889 (1953). – 7. *Embden G.:* Hofmeisters Beitr. **2,** 591 (1902); *Embden G.* und *Glaessner K.:* Hofmeisters Beitr. **1,** 310 (1902). – 8. *Hemingway A., Pryde I.* und *Williams R. T.:* Biochem. J. **28,** 136 (1934). – 9. *Hartiala K. J. V.:* Ann. Med. exp. Biol. Fenn. **33,** 239 (1955). – 10. *Dutton G. J.:* Biochem. J. **71,** 141 (1959). – 11. *Touster O.* und *Reynolds V. H.:* J. biol. Chem. **197,** 863 (1952). – 12. *Dutton G. J.* und *Storey I. D. E.:* Biochem. J. **48,** XXIX (1951). – 13. *Dutton G. J.* und *Storey I. D. E.:* Biochem. J. **53,** XXXVII (1953). – 14. *Dutton G. J.* und *Storey I. D. E.:* Biochem. J. **57,** 275 (1954). – 15. *Storey I. D. E.* und *Dutton G. J.:* Biochem. J. **59,** 279 (1955). – 16. *Strominger I. L., Kalckar H. M., Axelrod J.* und *Maxwell E. S.:* J. Amer. chem. Soc. **76,** 6411 (1954). – 17. *Vest M.:* Physiologie und Pathologie des Neugeborenenikterus. S. Karger, Basel/New York 1959. – 18. *Vest M.:* Arch. Dis. Childh. **33,** 473 (1958). – 19. *Vest M.:* Schweiz. med. Wschr. **89,** 102 (1959). – 20. *Brodie B. B.* und *Axelrod J.:* J. Pharmacol. **94,** 22 (1948a); J. Pharmacol. **94,** 29 (1948b). – 21. *Vest M.:* J. clin. Path. **14,**

482 (1961). – 22. *Roger H.* und *Chiray M.:* Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **39,** 315 (1915). – 23. *Schmidt F.:* C.R. Soc. Biol. (Paris) **86,** 612 (1922). – 24. *Pozzi G.:* Clin. chir. (Milano) **31,** 187 (1928). – 25. *Sauer I.:* Klin. Wschr. **1930,** 2351. – 26. *Brox G.:* Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **13,** 193 (1953). – 27. *Baumann E.:* Pflügers Arch. ges. Physiol. **13,** 285 (1876). – 28. *De Meio R. H.* und *Tkacz L.:* J. biol. Chem. **195,** 175 (1952).